

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.190.427

(21) N° d'enregistrement national
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

72.23180

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt 27 juin 1972, à 15 h 15 mn.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 5 du 1-2-1974.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 c 167/00, 169/00.

(71) Déposant : Société dite : SCHERING AG. Société par actions, résidant en République Fédérale
d'Allemagne.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Jean Casanova, Ingénieur-Conseil.

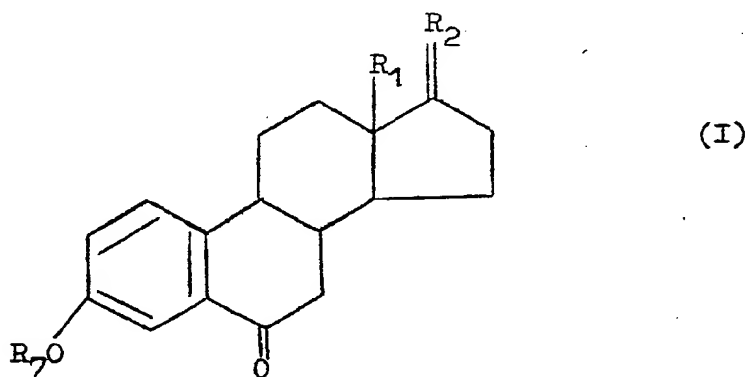
(54) Procédé de préparation d'oxo-6 $\Delta^{1,3,5(10)}$ -stéroïdes et médicaments renfermant certains de
ces composés.

(72) Invention de :

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention concerne des composés stéroïdiques à noyau A aromatique et la préparation de composés de ce genre.

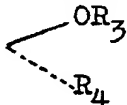
Les composés auxquels conduit le présent procédé répondent à la formule générale I



10 dans laquelle

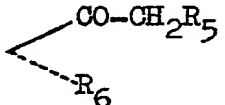
R_1 représente un radical alkyle inférieur contenant de 1 à 3 atomes de carbone,

R_2 représente un groupe oxo ($=O$), un groupement

15  (dans lequel R_3 désigne un atome

d'hydrogène ou un radical acyle inférieur contenant au plus 6 atomes de carbone et R_4 représente l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, saturé ou non, contenant au plus 4 atomes de

20

carbone) ou encore un groupement  (dans lequel R_5 et R_6 désignent

25

chacun un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy ou acyloxy) et

R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical acyle.

Les radicaux acyles dont il vient d'être question peuvent provenir des acides ordinairement utilisés pour les estérifications dans la chimie des stéroïdes. On donne la préférence aux acides carboxyliques contenant au maximum 15 atomes de carbone, plus spécialement

aux acides carboxyliques aliphatiques inférieurs et moyens. Toutefois les acides peuvent également être insaturés, être ramifiés, comporter plusieurs groupements acides ou porter des substituants usuels, tels que des groupes hydroxy, oxo ou amino ou des atomes d'halogènes. On peut également faire appel à des acides cycloaliphatiques ou aromatiques, à des acides mixtes à la fois aromatiques et aliphatiques ou à des acides hétérocycliques, lesquels peuvent eux-aussi être substitués de la manière habituelle. Comme acides répondant aux conditions énoncées ci-dessus on citera par exemple l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butyrique, l'acide valérique, l'acide hexanoïque (caproïque), l'acide heptanoïque (oenanthique), l'acide undécanoïque, l'acide triméthyl-acétique, l'acide diéthylacétique, l'acide tert-butylacétique, l'acide phénylacétique, l'acide cyclopentyl-propionique, l'acide oléique, l'acide lactique, les acides mono-, di- et tri-chloro-acétiques, l'acide amino-acétique, l'acide diéthyl-amino-acétique, l'acide pipéridino-acétique, l'acide morpholino-acétique, l'acide succinique, l'acide adipique, l'acide benzoïque et l'acide nicotique.

Les composés que le présent procédé permet de préparer sont soit, par eux-mêmes, de précieuses substances actives de médicaments, soit des corps intermédiaires pouvant servir à la préparation de substances actives de médicaments. Ils ont en principe les mêmes propriétés pharmacologiques que les désoxy-6 stéroïdes correspondants mais avec une efficacité nettement renforcée.

En particulier, la dihydroxy-3,17 β éthynyl-17 α oestratriène-1,3,5(10) one-6 fait preuve, administrée par la voie sous-cutanée dans l'essai d'Allen et Doisy, de la même activité oestrogène que l'éthynyl-oestradiol, composé bien connu, mais avec un effet anti-ovulatoire dix fois plus faible.

Les composés de l'invention peuvent être administrés en médecine humaine et en médecine vétérinaire dans tous les cas où l'on ne recherche que l'activité oestrogène. Les composés de l'invention, plus spécialement la dihydroxy-3,17 β éthynyl-17 α oestratriène-1,3,5(10)

one-6, sont donc tout indiqués pour le traitement de maladies ou de phénomènes pathologiques pour lesquels on utilise ordinairement des oestrogènes, éventuellement associés à des gestagènes, par exemple lors de la ménopause et des 5 maladies qui en découlent.

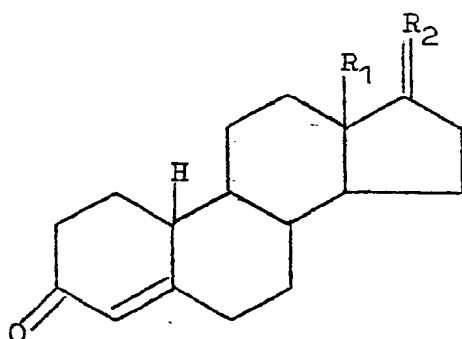
Les composés de l'invention peuvent être administrés par la voie orale ou par la voie parentérale. Pour les applications thérapeutiques on les met sous les formes galéniques usuelles, avec des addi- 10 tifs, excipients et correcteurs de goût couramment utilisés en pharmacie. Lorsqu'ils doivent être administrés par la voie orale on peut les présenter sous la forme de comprimés, de dragées, de capsules, de pilules, de suspensions ou de solutions. Pour l'administration par la 15 voie parentérale on utilisera plus spécialement des solutions huileuses, par exemple des solutions dans l'huile de sésame ou dans l'huile de ricin, lesquelles peuvent en outre contenir un diluant, tel que le benzoate de benzyle ou l'alcool benzylique.

20 La concentration des composés de l'invention dans les formulations galéniques dépend du mode d'application. C'est ainsi que les comprimés en contiendront de 10 à 200 μg , de préférence environ 20 μg , et les solutions huileuses pour injections intramusculaires de 25 à 400 μg 25 dans 1 ml, de préférence environ 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Les méthodes applicables pour l'aromatisation du noyau A de stéroïdes sont décrites dans la littérature. C'est ainsi qu'on peut par exemple époxyder l'oxo-3 nor-19 androstène-5(10) avec un peracide, de 30 manière à obtenir le composé correspondant époxydé en 5,10, puis convertir celui-ci, au moyen d'alcalis, en l'hydroxy-10 β oxo-3 nor-19 androstène-4 et, au moyen d'acides, en l'hydroxy-3 oestratriène-1,3,5(10) (voir J. Org. Chem. 23 (1958) 1744). L'aromatisation peut également être 35 effectuée en une seule étape au moyen d'acides forts si l'on part d'oxo-3 nor-19 stéroïdes disubstitués en β , γ (voir le deuxième fascicule publié de la demande de brevet de la République Fédérale d'Allemagne n° 1 223 379).

En outre, on connaît déjà, depuis longtemps, des méthodes permettant d'introduire un groupe oxo en 6 dans des stéroïdes de la série de l'oestrane. A cette fin on oxyde par exemple le diacétoxy-3,17 β oestratriène-1,3,5(10) dans des conditions douces au moyen de l'acide chromique (voir J. Biol. Chem. 133 (1940) 219).

Cela étant, la Demanderesse a trouvé un procédé, d'une extrême simplicité, permettant d'aromatiser le noyau A et, en même temps, d'oxyder le carbone C₆, procédé selon lequel on traite des oxo-3 Δ^4 -stéroïdes répondant à la formule générale II



dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations indiquées plus haut, dans un solvant polaire à haut point d'ébullition, par des réactifs basiques, en présence d'oxygène, à une température de 70 à 150°, et on estérifie ou éthérifie éventuellement des groupes hydroxy libres, cela de manière connue.

Comme solvants polaires à haut point d'ébullition on pourra utiliser par exemple le diméthylformamide, le sulfolan, le diméthylsulfoxyde, la N-méthylpyrrolidine et bien d'autres encore.

Comme réactifs basiques on citera les sels alcalins d'acides faibles, tels que l'acide acétique et l'acide carbonique, par exemple l'acétate de potassium et le carbonate de sodium, ainsi que les dérivés alcalins d'alcools, par exemple le tert-butylate de potassium.

L'oxygène peut être introduit dans le mélange réactionnel sous la forme de l'oxygène de l'air ou encore à l'état d'oxygène pur.

L'intervalle de température dans lequel doit se faire la réaction conforme à l'invention va de 70 à 150°. Il ne convient pas d'opérer à des températures

plus élevées car alors il se produit des réactions secondaires. Certes, il est possible, en principe, de travailler à des températures plus basses mais alors les durées de réaction sont démesurément longues.

- 5 L'estérification ou l'éthérification de groupes hydroxy libres, que l'on effectue éventuellement ensuite, font appel à des méthodes généralement bien connues du spécialiste en la matière. On citera par exemple l'estérification au moyen d'halogénures d'acides ou d'anhydrides
- 10 d'acides en présence d'acides forts, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et l'acide p-toluène-sulfonique, ou en présence de catalyseurs basiques, tels que la pyridine et l'hydrogène-carbonate de potassium. Pour l'éthérification on citera par exemple la réaction
- 15 avec le diazo-méthane dans le tétrahydrofurane, la réaction avec un sulfate d'alkyle en solution alcaline, la réaction avec un iodure d'alkyle en présence d'un sel d'argent ou la réaction avec l'alcoolate correspondant seul.

- Les stéroïdes (II) servant de corps de
- 20 départ peuvent en outre porter des substituants courants, sans que ceux-ci aient une influence sur la réaction conforme à l'invention. Ainsi, le squelette stéroïdique peut porter par exemple des radicaux alkyles, de préférence méthyles, en position 15 ou 16. Il n'est pas interdit non
- 25 plus qu'il y ait des fonctions oxygénées, notamment un groupe oxo en position 11 ou des groupes hydroxy aux positions 11 et/ou 16.

- Les exemples suivants illustrent la présente invention. Les températures y sont exprimées
- 30 en degrés Celsius.

EXEMPLE 1 :

On agite à 100° pendant 6 heures un mélange de 2 g d'hydroxy-17 β éthylnyl-17 α oestrène-4 one-3 et de 2 g d'acétate de potassium anhydre tout en faisant passer de l'oxygène, plus précisément un courant d'air. On introduit ensuite le produit réactionnel dans de l'eau glacée, tout en agitant. On sépare le précipité par essorage, on le lave à l'eau et on le reprend par du chlorure de méthylène. On sèche la solution sur sulfate de sodium. Après chromatographie sur gel de silice et recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane on obtient 450 mg de dihydroxy-3,17 β éthylnyl-17 α oestratriène-1,3,5(10) one-6 fondant à 224-226°.

Spectre ultraviolet : $\epsilon_{222} = 20700$, $\epsilon_{256} = 8760$,

$$\epsilon_{326} = 3030 \text{ (méthanol)}.$$

$$[\alpha]_D^{22} = -40^\circ \text{ (c = 0,5 dans le chloroforme)}.$$

EXEMPLE 2 :

On agite à 100° pendant 6 heures, tout en faisant passer un courant d'air (dont seul l'oxygène est intéressant ici), un mélange de 2 g d'acétoxy-17 β éthylnyl-17 α oestrène-4 one-3 et de 2 g d'acétate de sodium anhydre dans 20 ml de diméthylformamide. Après avoir précipité dans de l'eau glacée et avoir achevé le traitement comme décrit à l'exemple 1 on chromatographie sur gel de silice avec des mélanges d'acétone et d'hexane (de 13,5 à 16,5 % du premier solvant). On recueille 1,1 g d'hydroxy-3 acétoxy-17 β éthylnyl-17 α oestratriène-1,3,5(10) one-6 fondant à 192-193°.

Spectre ultraviolet : $\epsilon_{223} = 19700$, $\epsilon_{256} = 8340$,

$$\epsilon_{327} = 2860 \text{ (méthanol)}.$$

$$[\alpha]_D^{22} = -40^\circ \text{ (c = 0,5 dans le chloroforme)}.$$

EXEMPLE 3 :

On agite à 120° pendant 4 heures, tout en faisant passer, à un faible débit, un courant d'oxygène pur, 2 g d'acétoxy-17 β oestrène-4 one-3 dans 15 ml de diméthylsulfoxyde avec 1 g d'acétate de potassium anhydre. Après précipitation dans de l'eau glacée et achèvement du traitement

comme décrit à l'exemple 1 on chromatographie sur gel de silice avec des mélanges d'acétone et d'hexane renfermant de 11,7 à 17 % du premier solvant. On recueille 466 mg d'hydroxy-3 acétoxy-17 β oestratriène-1,3,5(10) one-6 qui fond à 276-278° en se décomposant.

Spectre ultraviolet : $\epsilon_{221} = 19500$, $\epsilon_{254} = 8500$,

$\epsilon_{325} = 2960$ (méthanol).

$[\alpha]_D^{22} = -15,5^\circ$ (c = 0,5 dans le chloroforme).

EXEMPLE 4 :

On agite à 120° pendant 24 heures 2 g d'acétoxy-17 nor-19 prégnène-4 dione-3,20 dans 40 ml de diméthylformamide avec 1 g d'acétate de potassium anhydre et, en même temps, on fait passer de l'air. Après précipitation dans de l'eau glacée et achèvement de l'opération comme décrit à l'exemple 1 on acétyle le produit brut dans 8 ml de pyridine avec 4 ml d'anhydride acétique, à la température ambiante. On verse la solution réactionnelle dans de l'eau glacée, tout en agitant. On sépare le précipité par essorage, on le lave plusieurs fois à l'eau et on le reprend par du chlorure de méthylène. Après chromatographie sur gel de silice avec des mélanges d'acétone et d'hexane (de 15,5 à 17,5 % du premier solvant) on isole 446 mg de diacétoxy-3,17 nor-19 prégnatriène-1,3,5(10) dione-6,20 fondant à 263-265°.

Spectre ultraviolet : $\epsilon_{207} = 27300$, $\epsilon_{247} = 10400$,

$\epsilon_{297} = 2270$ (méthanol).

$[\alpha]_D^{22} = -31^\circ$ (c = 0,5 dans le chloroforme).

EXEMPLE 5 :

Tout en faisant passer un courant d'oxygène on agite à 120° pendant 8 heures 3 g d'hydroxy-17 β méthyl-18 éthyryl-17 α oestrène-4 one-3 dans 60 ml de diméthylformamide avec 1,5 g d'acétate de potassium anhydre. Après précipitation dans de l'eau glacée et achèvement de l'opération comme décrit à l'exemple 1 on effectue une chromatographie sur gel de silice avec des mélanges d'acétone et d'hexane renfermant de 20 à 25 % du premier composant. On obtient

ainsi, sous la forme d'une mousse, 1,5 g de dihydroxy-3,17 β méthyl-18 éthyryl-17 α oestratriène-1,3,5(10) one-6.

Spectre ultraviolet : $\epsilon_{221} = 18200$, $\epsilon_{254} = 7770$,

$\epsilon_{324} = 2640$ (méthanol).

5 $[\alpha]_D^{22} = -66^\circ$ (c = 0,5 dans le chloroforme).

EXEMPLE 6 :

On acétyle en une heure, à la température ambiante, 1,4 g de dihydroxy-3,17 β méthyl-18 éthyryl-17 α oestratriène-1,3,5(10) one-6 dans 6 ml de pyridine avec
10 3 ml d'anhydride acétique. On introduit ensuite la solution réactionnelle dans de l'eau glacée, tout en agitant. On sépare le précipité par essorage, on le lave à l'eau, on le reprend par du chlorure de méthylène et on sèche la solution sur sulfate de sodium. Après avoir recristallisé
15 le produit brut dans un mélange d'acétone et d'hexane on obtient 1,3 g d'hydroxy-17 β acétoxy-3 méthyl-18 éthyryl-17 α oestratriène-1,3,5(10) one-6 fondant à 216-218°.

Spectre ultraviolet : $\epsilon_{208} = 26100$, $\epsilon_{247} = 10600$,

$\epsilon_{298} = 2190$ (méthanol).

20 $[\alpha]_D^{22} = -77^\circ$ (c = 0,5 dans le chloroforme).

EXEMPLE 7 :

Préparation d'un médicament.

a) Comprimés

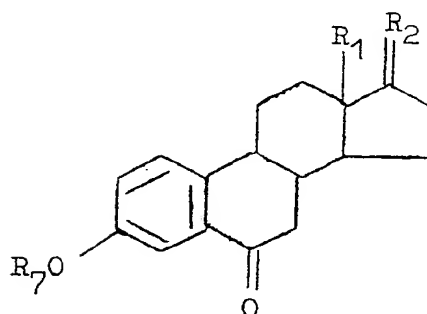
On broie très finement 33,98 mg de lactose,
25 15 mg d'amidon de maïs, 3 mg de polyvinyl-pyrrolidone et 3 mg d'un mélange de lubrifiants avec 20 μ g de dihydroxy-3,17 β éthyryl-17 α oestratriène-1,3,5(10) one-6 et on comprime le mélange.

b) Solution huileuse

30 On dissout 10 mg de dihydroxy-3,17 β éthyryl-17 α oestratriène-1,3,5(10) one-6 dans de l'huile de ricin. On étend la solution à un volume de 200 ml et, après l'avoir stérilisée, on l'introduit dans des ampoules de 1 ml.

R E V E N D I C A T I O N S

1.- Procédé de préparation de composés stéroïdiques répondant à la formule générale I



(I)

dans laquelle

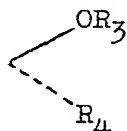
R_1

représente un radical alkyle inférieur contenant de 1 à 3 atomes de carbone,

10

R_2

représente un groupe oxo ($=O$), un groupement

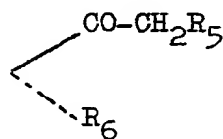


(dans lequel R_3 désigne un atome

15

d'hydrogène ou un radical acyle inférieur contenant au maximum 6 atomes de carbone et R_4 désigne un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, saturé ou non, contenant au maximum 4 atomes de carbone) ou un groupement

20



(dans lequel R_5 et R_6 désignent

chacun un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy ou acyloxy) et

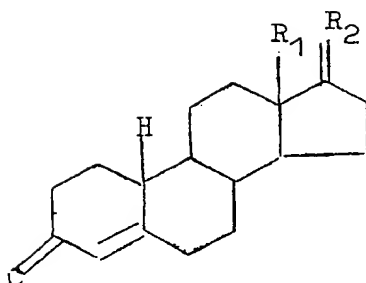
25

R_7

représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical acyle,

procédé caractérisé en ce qu'on traite des oxo- Δ^4 -stéroïdes répondant à la formule générale II

(voir formule II page suivante)



(II)

dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations données ci-dessus, au sein d'un solvant polaire à haut point d'ébullition, par un réactif basique, en présence d'oxygène, à une température de 70 à 150°, et on estérifie ou éthérifie éventuellement des groupes hydroxy libres.

2.- Composé répondant à la formule I définie à la revendication 1, en l'espèce la dihydroxy-3,17β éthynyl-17α oestratriène-1,3,5(10) one-6.

3.- Composé répondant à la formule I définie à la revendication 1, en l'espèce l'hydroxy-3 acétoxy-17β éthynyl-17α oestratriène-1,3,5(10) one-6.

4.- Composé répondant à la formule I définie à la revendication 1, en l'espèce la diacétoxy-3,17β nor-19 prénatriène-1,3,5(10) dione-6,20.

5.- Composé répondant à la formule I définie à la revendication 1, en l'espèce la dihydroxy-3,17β méthyl-18 éthynyl-17α oestratriène-1,3,5(10) one-6.

6.- Composé répondant à la formule I définie à la revendication 1, en l'espèce l'hydroxy-17β acétoxy-3 méthyl-18 éthynyl-17α oestratriène-1,3,5(10) one-6.

7.- Médicament renfermant, à titre de substance active, un stéroïde selon l'une quelconque des revendications 2 à 6.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)